DOI：10.14120/j.cnki.cn11-5057/f.20201231.003 网络首发时间：2021-01-04 15:58:45
网络首发地址：https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5057.F.20201231.1458.006.html

基于演化博弈的药品质量安全监管“人理”分析

闫志华[1,2] 唐锡晋[1,2]
(1.中科院数学与系统科学研究院,北京 100190;
2.中国科学院大学,北京 100049)

摘要:药品质量安全监管涉及众多利益相关者,是一个复杂的系统问题。本文应用物理—事理—人理方法论(Wuli—Shili—Renli System Approach,WSR)探讨药品质量安全监管中的物理、事理、人理,提出药品质量安全监管的 WSR 框架。以往 WSR 方法论研究中“人理”分析以描述性讨论为主,本文使用演化博弈方法对药品质量安全监管中的参与主体的行为和利益动机进行建模,探讨了参与主体的行为影响要素,为药品质量安全监管机制的设计提供依据。在此基础上,研究以长生生物疫苗造假事件为例,分析长生生物、监管机构、地方政府等的行为策略,阐明药品质量安全监管中人理对药品质量监管的重要意义。研究结果表明:基于 WSR 的药品质量安全监管方案需要综合考虑社会舆情、监管力度和问责力度;不断完善现有监管机构管理模式,可以规避监管机构的机会主义;社会公众通过产生社会舆情表达诉求可能会使药品质量监管陷入震荡状态。

关键词:药品质量安全监管;WSR 系统方法论;人理;演化博弈论

引 言

药品质量安全是指药品的质量安全有效,生产缺陷、错误用药、副作用等可控[1]。药品质量安全不仅关系国民的身心健康,而且关系社会和谐与稳定。国内药品质量安全监管经历了指令型体制阶段、发展型体制阶段和监管型体制阶段[2],监管主体与药品生产企业逐步分离,监管法律制度也日趋完善,药品质量安全监督管理体系如图 1 所示。药品质量安全管理监管主体包括国家药品监督管理局、省级药品监督管理局、地方政府等。国家药品监督管理局负责监督管理政策和法律的起草和制定、省市药品监督管理局的管理、国家检查等。省级药品监督管理局是药品质量安全监管政策的主要执行机构,负责药品的日常抽检、违规企业的处罚、企业药品生产许可的审核与发布等。省级以下的药品监督管理机构主要对药品批发企业、零售企业的药品质量进行监督和检查。

药品监督检查是药品质量安全监管的主要手段之一。《药品管理法实施条例》、《药品质量抽查检验管理规定》将药品监督抽查分为监督抽验和评价抽验,监督抽验以省级药品监督管理部门主导,以发现质量可疑药品而进行的有针对性的抽检,评价抽验以国家药品监督管理局为主导,主要是掌握市场中药品的总体质量水平[3]。我国实行严格的药品生产质量管理规范(good manufacturing practices, GMP)认证制度。该认证严格规定了药品生产工艺和生产原料要求药品生产企业必须获取《药品生产许可证》、GMP 认证后才可以合法生产。从 2016 年起,所有 GMP 认证检查由省级药品质量安全监管部门完成,国家药品监督管理局负责全国范围内的飞行检查[4]。医药生产企业的生产经营需要符合国家相关法律规定,取得省级药品质量安全监管部门批准的《药品生产许可证》、《药品批准文号》,通过 GMP 的认证。监管机构通过招标的方式,委托第三方质检机构药品批次进行抽检,对不合格药品批次进行公示,并根据药品管理法对生产企业进行处罚。同时,监管机构定期对医药生产企业进行飞行检查,确定药品的生产环境、生产流程、原材料是否符合 GMP 规定,对不合格企业进行处罚。

虽然我国已经建立了较为完善的药品质量安全监督管理体系,但药品质量安全事件仍不断发生并被曝光:从 2006 年的“齐二药”事件到 2012 年的“铬超标胶囊”事件、2013 年的“维 C 银翘片”事件、2018 年的长生

收稿日期:2019-05-05
基金项目:国家重点研发计划基金项目(2016YFB1000902);国家自然科学基金项目(71731002;71971190)。
作者简介:闫志华,中国科学院数学与系统科学研究院博士研究生;唐锡晋(通讯作者),中国科学院数学与系统科学研究院研究员,博士生导师,博士。

生物疫苗造假事件等[5]。这些严重的药品质量安全事件通常是由于药品生产企业生产管理不规范和监管部门监管不力造成的[6]。药品质量安全影响范围广,危害深远,影响政府形象,是困扰政府监管部门、社会公众的难题。药品质量安全监管困难主要原因有:药品生产过程复杂,对生产环境和原材料要求很高,产品质量影响因素众多,监管困难;企业生产和经营劣质药品利润丰厚,不断有企业铤而走险;存在地方保护现象,监管机构为了完成经济发展和就业目标,选择消极监管;法律制度不完善,对企业的违法行为处罚不到位;新闻媒体、社会公众等参与药品质量安全事件的解决,影响药品质量安全监管机构、医药企业的行为。

药品质量安全监管乱象的背后是监管机构、药品生产企业、地方政府、社会公众等的利益冲突。本文尝试使用 WSR 系统方法论分析药品质量安全监管中的物理、事理和人理,重点使用演化博弈论对药品质量监管中监管机构、药品生产企业等的利益关系进行建模,为药品质量监督管理体系中利益关系协调提供建议。药品质量安全监督管理体系如图 1 所示。

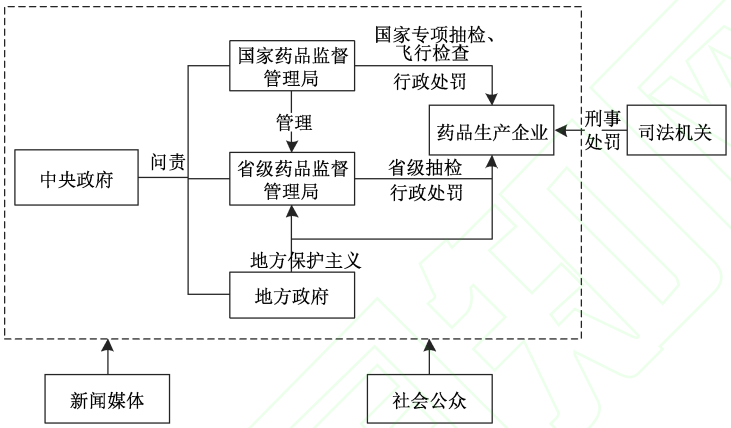

图 1　药品质量安全监督管理体系

相关研究评述

1、WSR 方法论

WSR 方法论是“物理—事理—人理”方法论的简称,是顾基发等在 20 世纪 90 年代提出的处理复杂问题的方法论[7]。该方法论从物理、事理和人理三个维度对复杂问题进行描述,按照先整体认识,再分层研究,后综合解决的思路,推行“懂物理、明事理、通人理”,体现了综合集成的思想[8],如表 1 所示。“物理”是客观物质世界的运行规律,是对问题的功能分析,解决是什么的问题。“事理”是解决问题的道理和途径,是对问题逻辑的分析,解决怎么做的问题。“人理”强调人的因素的重要性,需要做好人与人、人与组织以及组织之间的关系的协调。

20 年多年来,WSR 方法论已在应急管理[9]、供应链风险管理[10]、环境安全[11]、项目风险管理[12]、道路交通管理[13]等领域得到应用。随着对物理和事理要素分析研究的不断深入和完善,人理要素中包含人与人、人与组织、组织之间的关系的处理在研究和管理实践中越来越重要。已有的研究中对人理的分析大多采用描述性分析,人理要素之间的利益关系的分析不足,影响了基于 WSR 方法论的方案的实施效果。

表 1　WSR 方法论的基本内容[8]

类别	物理	事理	人理
对象与内容	客观物质世界法则、规则	组织、系统管理和做事的道理	人、群体、关系,为人处世的道理
焦点	功能分析	逻辑分析	人文分析
原则	诚实;追求真理	协调;追求效率	人性、和谐;追求成效
所需知识	自然科学	管理科学、系统科学	社会科学、行为科学、心理学

2、演化博弈论

演化博弈论(Evolutionary Game Theory)起源于生物学的研究,将生物学的动态演化与博弈论相结合,随着演化稳定策略[14]、复制动态[15]等概念的提出而逐步成熟,已广泛应用于群体行为分析[16]、政策制定[17]、安全监管[18]等领域的研究。演化博弈克服了经典博弈完全理性的假设,仅要求博弈参与者具有有限理性,通过博弈个体的模仿、突变等过程实现博弈策略的均衡[19]。

产品质量监管是博弈学术研究的热点领域,学者主要从监管力度、监管机构角色、监管成本、监管机构与企业关系等方面入手,研究质量监管中存在的监管不力、政企共谋等问题。许利民和王俏[20]认为产品质量受到企业“搭便车”行为的影响,政府应对“搭便车”行为进行惩罚,规范供应商和制造商的行为,提高企业增加质量投入的积极性。浦徐进等[21]认为产品质量是由企业和官员监管共同决定的,官员努力监管的激励和企业违法行为的惩罚会影响演化博弈的均衡。牛亮云和吴林海[22]基于前景理论构建包括中央政府、地方政府、企业的博弈模型对产品质量监管中的共谋行为进行分析,认为主观心理因素是地方政府与企业合谋的重要原因,中央政府需要加强信息公开,完善声誉机制,抑制共谋行为。媒体可以对产品质量和政府监管行为进行曝光,是质量监管的重要参与者。张曼等[23]对媒体在食品安全事件中的作用进行分析,认为无论是在信息对称还是在信息不对称的条件下,媒体曝光可以作为地方政府的行政考核指标,提高地方政府的监管行为,降低监管成本。谢康等[24]构建了媒体与食品经营者的动态博弈模型,认为生产经营者对声誉损失的感知、媒体的主观价值判断、政府的处罚模式等是媒体参与食品安全管理的必要条件。

众多研究表明药品质量安全监管是一项复杂的管理任务,无论是监管方、监管对象,还是监管流程、影响要素都非常复杂。药品质量安全监管涉及国家药品监督管理局、地方药品监督管理局、药品生产企业、地方政府、普通消费者等参与者,也覆盖药品生产监管法规、药品质量监管法规和药品生产工艺等,归纳起来可以分为物理、事理和人理三个方面。目前我国已经初步建立了药品生产和监管法律制度,由于药品质量安全监管参与者均有一定的利益诉求,会出现机会主义、地方保护、政企共谋等现象,对药品生产企业的生产、监管机构的监管制度的制定和实施均有很大的影响[25]。如果忽视对利益主体动机的分析,即忽视对人理的研究,会导致药品质量安全监管的失败。因此,分析药品质量安全监管参与方的利益诉求,掌握其动态行为规律和影响要素,对提高药品质量安全监管水平有很重要的意义。药品质量安全监管的主体都是理性的个体,都希望能在既定的监管框架中实现利益最大化,做出最有利的策略选择,满足博弈论的基本假设。

综上所述,演化博弈是研究个体策略选择的有效方法,在产品质量监管的研究中应用广泛。通过使用博弈论对监管博弈策略和博弈策略影响要素的研究,可以更好地对 WSR 方法论中“人理”进行分析。基于此,本文研究了考虑社会舆情影响的药品质量安全监管中主体的策略选择,作为基于 WSR 方法论的药品质量安全监管的一部分。对监管机构、药品生产企业的策略选择行为进行分析,揭示双方动态博弈行为特征和博弈均衡策略选择的条件,从而为基于 WSR 方法论的药品质量安全监管方案设计提供参考。

药品质量安全监管 WSR 框架

药品质量安全监管对象包括药品的研发、生产、物流、销售等众多环节,监管的参与者包括监管机构、地方政府、医药生产企业、新闻媒体、社会公众(包括药品使用者)等。在药品生产和流通的任何环节出现疏漏都可能导致严重的药品质量安全事件,引发社会舆情事件,导致社会公众对政府监管机构的公信力和现有药品质量安全监管体系的质疑,产生恶劣的社会影响。药品质量安全监管可以分为物理、事理和人理三个方面,它们之间相互关联、相互制约。研究使用 WSR 方法论提出药品质量安全监管模型,如图 2 所示。

(1)药品质量安全监管的物理分析

药品质量安全监管的物理包括与药品生产质量相关的药品生产原料、药品生产工艺、药品质量标准、药品仓储与物流网络、药品质量监管成本等。监管的物理是药品生产企业合格生产的基础,也是监管机构实施监管的依据。《药品生产管理规范(GMP)》对药品生产企业的原料、制造工艺、设备购买与维护、生产过程记录、人员配置等提出严格的要求。药品的仓储和物流配送也关系药品的质量安全,相关环境需要满足一定的温度、湿度和光照条件才能进行药品的存储和配送。药品质量的抽检包括药品质量飞行检查和药品质量计划抽检,分别由国家药品监督管理局和省级药品监督管理局完成。通常监管机构会通过招标采购的方式将药品质量检验委托给当地的药品检验所,需要一定的人力资源成本和财务成本。

药品质量安全监管的物理引发的药品质量安全事件通常是由于企业对生产工艺、原材料性质的掌握不足,是药品质量安全事件出现的重要原因。如 2018 年华海药业在对缬沙坦原料药生产工艺优化中发现存在致癌杂质,引发国内外广泛关注。经过查证该生产工艺已经在国内、美国和欧盟等获得批准,是偶然性的技术事件①。

①http://www.xinhuanet.com/fortune/2018-07/21/c_1123157353.htm。

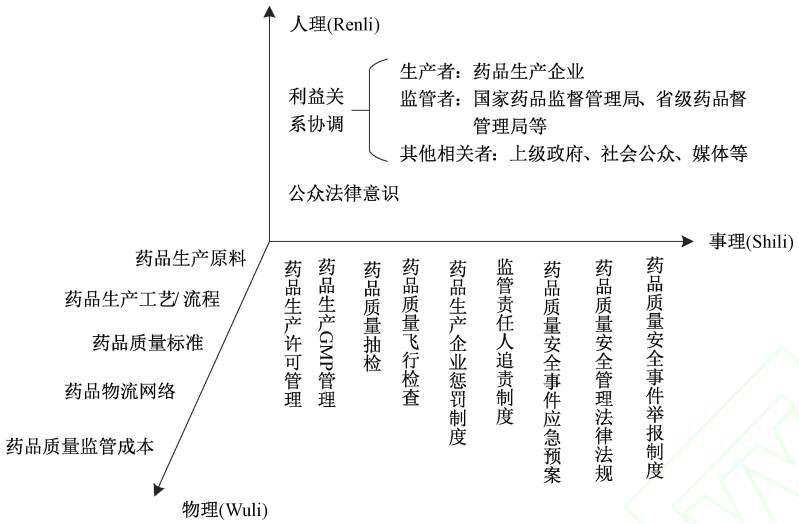

图 2　药品质量安全监管 WSR 模型

(2)药品质量安全监管事理分析

药品质量安全监管的事理涉及与药品生产质量相关的药品生产许可管理、药品生产 GMP 认证管理、药品质量抽检、药品生产企业的惩罚、监管责任人的追责、药品质量安全事件应急、药品质量监管相关法律等。本文根据 WSR 系统方法论所提出的“理解领导意图、制定目标、调查分析、构造策略、选择方案、实现构想”的工作思路,提出药品质量安全监管“严控资质、药品抽检、违法处罚、事件应急”的策略。

“严控资质”包括药品生产许可证管理、GMP 认证管理等。药品生产许可证由省级药品监督管理局核发,对药品企业生产范围、企业类型等进行管理。GMP 认证为企业提供了一套完整的可操作的药品生产管理体系,致力于提高企业的药品质量管理水平。监管机构通过对 GMP 认证,可以不断淘汰生产能力弱、质量管理不强的药品生产企业,从而提高药品的生产质量,实现与国际药品质量管理的接轨。

“药品抽检”包括药品计划抽检和药品质量飞行检查等。药品计划抽检是药品质量监管机构根据药品质量投诉、前期质量抽检结果、不良反应频次等确定的抽检计划,是监管机构获取药品质量状况的主要手段,也是药品质量安全监管政策制定的依据。药品质量飞行检查通常由国家药品监督管理局组织,是对药品生产企业的研发过程、生产管理等进行突击检查,确定企业生产是否符合 GMP 的要求。如果药品生产企业达不到 GMP 的要求,就会被吊销 GMP 认证,并根据法律对其违法行为进行惩处。

“违法处罚”包括对药品企业违法行为的处罚和上级部门对监管机构渎职的问责等。监管机构根据《药品管理法》的相关规定,可以对违法企业处以没收违法药品、没收违法所得、吊销《药品生产许可证》和 GMP 认证等。违法处罚是监管机构对药品生产企业实行监管的主要措施,处罚的力度对药品质量监管效果有直接的影响。随着国家对政府机构的施政管理的加强,问责制度对监管机构的行为的影响也越来越大。监管机构会更加谨慎的处理药品生产企业、监管机构之间的关系,提高对药品生产企业生产质量的监督,降低药品质量不合格率。

“事件应急”是监管机构在药品质量安全事件发生之后所采取的对社会公众、药品生产企业、新闻媒体以及上级部门的应对措施。针对药品质量事件,监管机构已经形成较为完善的包括事件信息公告、受害者安置、药品生产企业处罚在内的应对措施。而药品质量安全监管法律是药品质量监管的依据和保障,国内的药品生产质量相关的法律包括《药品管理法》《药品质量监督抽查检验工作管理暂行规定》《药品生产质量管理规范》等。此外,药品使用者或者利益相关社会公众在药品质量安全事件出现后,会选择通过互联网媒体曝光或者向药品监督管理局投诉,维护自身权益。新闻媒体也会对药品质量安全事件进行报道,跟进事件处理,扩大媒体影响力。

药品质量安全事件发生所涉及的监管事理问题通常是由于药品生产企业违规生产、监管机构违法发放药品生产许可证等。如 2012 年石家庄部分药品生产企业使用工业明胶生产药用胶囊产品,重金属含量严重超标,严重损害患者健康②。

②http://www.xinhuanet.com/health/zt14.htm。

(3)药品质量安全监管人理分析

药品质量安全监管的人理是指药品生产质量安全相关利益主体的利益协调、社会法律意识等。药品生产质量相关利益主体包括药品生产企业、监管机构、地方政府、上级政府、社会公众、新闻媒体等。他们之间的利益关系非常复杂:药品生产企业为了提高利润可能会违反 GMP,但是担心受到监管机构的惩罚;监管机构需要严格监管不断降低药品不合格率,但地方政府为了地方经济发展会影响监管机构的严格执法,如果出现严重药品质量安全事件就会被问责;社会公众希望身心健康得到保障,如果出现药品质量安全事件就会通过新闻媒体等渠道,对药品生产企业不法行为和监管机构的不作为进行曝光。

此外,公众的法律意识越强,社会公众通过法律途径解决问题的意识越强,社会秩序也越规范,药品生产企业的不法行为、地方政府和监管机构的不作为得到惩罚的可能性越大,从而对药品质量监管利益主体的行为产生约束也越强。

药品质量安全监管“人理”博弈建模

近年来虽然政府在药品质量安全监管中采取了药品质量飞行检查、药品集中采购、药品远程电子监管、药品生产认证制度、GMP 认证制度等措施,但是药品质量安全事件仍不断出现或许说明药品质量安全监管过多的强调物理和事理,而对利益方的利益诉求考虑不够,即对人理分析不足。药品质量安全监管的人理在一定程度上是参与各方的利益的博弈:药品生产企业通常对地方政府的税收和就业贡献很大,违规生产可以获得巨大的经济收入;地方政府为了发展经济,可能会对药品生产企业的不法行为进行保护;监管机构的监管策略的选择受到地方政府、国家药监局等的影响;社会舆情已经对药品生产企业、监管机构的行为产生影响。

在 WSR 框架下,药品生产企业和监管机构是主要的利益相关者,社会公众、新闻媒体等通过产生社会舆情对药品生产企业、监管机构等产生影响,上级管理部门通过问责制度对监管机构的形成进行约束。因此,本文尝试构建加入社会舆情影响的药品生产企业和监管机构的演化博弈模型,对利益驱使的药品生产企业和监管机构的行为进行分析。

1、模型假设与模型构建

本文使用演化博弈的方法对医药生产企业和政府监管部门之间的行为进行动态分析,主要假设如下:

(1)药品质量安全监管的博弈主体为药品生产企业和监管机构,博弈双方是有限理性的。药品生产企业的策略空间为{合规生产, 不合规生产},监管机构的策略空间是{严格监管, 不严格监管}。

(2)药品生产企业如果选择合规生产,通过销售产品可以获得净收益 R_1。如果药品生产企业选择不合规生产,则在获取正常收益 R_1 之外,可以通过缩减生产工艺、采用劣质原料等手段获得超额利润 ΔR。如果药品生产企业的不合格生产行为被监管机构发现,则会受到惩罚 P,包括吊销《药品生产许可证》、撤销 GMP 认证、罚款、追究刑事责任等。通过抽检发现药品生产企业的不法行为,监管机构会根据实际情况予以惩罚 P。药品生产企业的不合规生产行为会导致监管机构声誉的损失 L_1。

(3)监管机构选择“严格监管”,保证市场中药品质量安全,可以获得包括社会声誉、上级部门嘉奖等形式的收益 R_2,但是需要增加人力资源投入、增加第三方抽检采购,成本为 C_1。如果监管机构选择“不严格监管”,则获得包括社会声誉、上级部门嘉奖等形式的收益 R_3,需要支付的人力成本和外购第三方抽检成本为 C_2,满足 $R_2>R_3$,$C_1>C_2$。

(4)社会公众通过社会舆情表达诉求是药品质量安全监管的重要力量。舆情产生的概率为 $\alpha(0\leqslant\alpha\leqslant 1)$[26]。如果药品生产企业选择不合规生产和监管机构选择不严格监管被曝光,药品生产企业会受到 αP 的处罚,监管机构会受到上级部门的问责遭受损失 L_2。

(5)药品生产企业采取“合规生产”策略的概率为 $x(0\leqslant x\leqslant 1)$,选择“不合规生产”策略的概率为 $1-x$;监管机构选择“严格监管”策略的概率为 $y(0\leqslant y\leqslant 1)$,选择“不严格监管”策略的概率为 $1-y$。

根据以上假设,药品生产企业与监管机构的演化博弈收益矩阵如表 2 所示。

根据研究假设,药品生产企业选择合规生产的期望收益 U_x 为:

$$U_x = yR_1 + (1-y)R_1 = R_1 \tag{1}$$

药品生产企业选择不合规生产的期望收益 U_{1-x} 为:

$$U_{1-x} = y(R_1 + \Delta R - P) + (1-y)(R_1 + \Delta R - \alpha P) \tag{2}$$

表 2　药品生产企业与监管机构的博弈收益矩阵

博弈策略		监管机构	
		严格监管	不严格监管
药品生产企业	合规生产	(R_1, R_2-C_1)	(R_1, R_3-C_2)
	不合规生产	$(R_1+\Delta R-P, R_2-C_1-L_1)$	$(R_1+\Delta R-\alpha P, R_3-C_2-L_1-\alpha L_2)$

药品生产企业的平均收益$\overline{U}_F$为:

$$\overline{U}_F = yU_x + (1-y)U_{1-x} = y(R_1 + \Delta R - P) + (1-y)(R_1 + \Delta R + \alpha P) \tag{3}$$

演化博弈使用复制动态方程描述博弈主体策略的动态变化,根据 Malthusian 方程[27],药品生产企业选择合规生产的数量增长率用药品生产企业选择合规生产的期望收益与其平均收益之差表示。因此,药品生产企业的复制动态方程为:

$$F(x,y) = x(U_x - \overline{U}_F) = x(1-x)[\alpha P - \Delta R + (1-\alpha)Py] \tag{4}$$

同理,监管机构选择严格监管的期望收益 U_y、不严格监管的期望收益 U_{1-y}、平均收益$\overline{U}_s$ 计算如下:

$$U_y = x(R_2 - C_2) + (1-x)(R_2 - C_1 - L_1) = L_1 x + R_2 - C_1 - L_1 \tag{5}$$

$$U_{1-y} = (L_1 + \alpha L_2)x + R_2 - C_2 - L_1 - \alpha L_2 \tag{6}$$

$$\overline{U}_s = xU_y + (1-x)U_{1-y} = R_2 - C_2 - L_1 - \alpha L_2 - x[R_2 - C_2 - R_2 + C_1 + (1-\alpha)L_2] \tag{7}$$

监管机构的复制动态方程为:

$$S(x,y) = y(U_y - \overline{U}_s) = y(1-y)[R_2 - C_1 - R_3 + C_2 + \alpha L_2(1-x)] \tag{8}$$

由式(4)和式(8)可以得到药品生产企业与监管机构博弈的复制动态方程组:

$$\begin{cases} F(x,y) = \dfrac{dx}{dt} = x(1-x)[\alpha P - \Delta R + (1-\alpha)Py] \\ S(x,y) = \dfrac{dy}{dt} = y(1-y)[R_2 - C_1 - R_3 + C_2 + \alpha L_2(1-x)] \end{cases} \tag{9}$$

2、均衡点及稳定性分析

令复制动态方程组中 $F(x,y)=0$,$S(x,y)=0$,可以得到演化博弈的均衡点为 $O(0,0)$、$A(0,1)$、$B(1,0)$和 $C(1,1)$。当 $\alpha P<\Delta R<P$ 且 $-\alpha L_2<R_2-C_1-R_3+C_2<0$ 时,(x^*, y^*) 也是演化博弈的均衡点,其中 $x^* = \dfrac{R_2-C_1-R_3+C_2+\alpha L_2}{\alpha L_2}$,$y^* = \dfrac{\Delta R-\alpha P}{(1-\alpha)P}$。

根据 Friedman 提出的使用雅可比矩阵判定动力系统局部稳定性判定方法[28],对复制动态方程组中的微分方程分别求对 x 和 y 的偏导数,可得雅克比矩阵 J:

$$J = \begin{bmatrix} (1-2x)[\alpha P + (1-\alpha)Py - \Delta R] & x(1-x)(1-\alpha)P \\ -\alpha L_2 y(1-y) & (1-2y)[R_2 - C_1 - R_3 + C_2 + \alpha L_2(1-x)] \end{bmatrix} \tag{10}$$

矩阵 J 的行列式为:

$$\det J = (1-2x)(1-2y)[\alpha P + (1-\alpha)Py - \Delta R][R_2 - C_1 - R_3 + C_2 + \alpha L_2(1-x)] + \alpha(1-\alpha)L_2 Pxy(1-x)(1-y) \tag{11}$$

矩阵 J 的迹为:

$$\mathrm{tr}J = (1-2x)[\alpha P + (1-\alpha)Py - \Delta R] + (1-2y)[R_2 - C_1 - R_3 + C_2 + \alpha L_2(1-x)] \tag{12}$$

如果满足 $\det J>0$ 且 $\mathrm{tr}\ J<0$,则该均衡点是渐进稳定点,也是演化博弈的演化均衡解[29]。根据对均衡点雅可比矩阵行列式和迹的分析,药品生产企业的策略选择受到选择不合规生产的超额收益 ΔR、监管机构惩罚 P 以及由于社会舆情存在的期望收益 αP 的影响;监管部门的策略选择受到监管部门严格监管的净收益、不严格监管的净收益以及由于舆情而受到上级部门期望惩罚之间关系的影响。下面分别对复制动态方程组(9)

的均衡点的局部稳定性进行讨论。

情形 1　若 $\Delta R<\alpha P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1>0$,则均衡点(1,0)是演化博弈的 ESS。

当药品生产企业选择不合规生产的超额收益 ΔR 小于社会舆情存在的期望惩罚 αP,则必然选择合规生产策略。在这种情况下,监管部门不会考虑由于社会舆情曝光而受到上级部门的问责,只要不严格监管策略的净收益大于严格监管的净收益,监管部门出于社会经济和监管成本的考虑,就会选择不严格监管的策略。均衡点的稳定性如表 3 所示,ESS 为(1,0),对应的演化博弈的策略为{合规生产, 不严格监管}。当 $0<R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$ 时,均衡点(0,1)是不稳定点;当 $R_3-C_2-R_2+C_1>\alpha L_2$ 时,均衡点(0,0)为不稳定源点。

表 3　均衡点局部稳定性(情形 1)

均衡点	$R_3-C_2-R_2+C_1>\alpha L_2$			$0<R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$		
	det J	tr J	稳定性	det J	tr J	稳定性
(0,0)	−	±	鞍点	+	+	不稳定点
(0,1)	+	+	不稳定点	−	±	鞍点
(1,0)	+	−	ESS	+	−	ESS
(1,1)	−	±	鞍点	−	±	鞍点

情形 2　如果 $\Delta R<P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1<0$,则均衡点(1,1)是演化博弈的 ESS。

当监管部门选择不严格监管策略的净收益 R_3-C_2 小于严格监管的净收益 R_2-C_1,监管部门必然选择严格监管策略。在这种情况下,药品生产企业只要不合规生产超额收益 ΔR 小于不严格生产被监管部门发现的惩罚 P,就会选择合规生产。也就是说药品生产企业即使选择不合规生产,所获得的超额收益无法超过监管部门的惩罚,作为理性的博弈参与者,最佳策略是合规生产。均衡点的稳定性如表 4 所示,其中均衡点(1,1)是 ESS,对应的演化博弈策略为{合规生产, 严格监管}。当 $\Delta R<\alpha P$ 时,均衡点(0,0)是不稳定点;当 $\alpha P<\Delta R<P$ 时,均衡点(1,0)是不稳定点。

表 4　均衡点局部稳定性(情形 2)

均衡点	$\Delta R<\alpha P$			$\alpha P<\Delta R<P$		
	det J	tr J	稳定性	det J	tr J	稳定性
(0,0)	+	+	不稳定点	−	±	鞍点
(0,1)	−	±	鞍点	−	±	鞍点
(1,0)	−	−	鞍点	+	+	不稳定点
(1,1)	+	−	ESS	+	−	ESS

情形 3　如果 $\Delta R>\alpha P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1>\alpha L_2$,则均衡点(0,0)是演化博弈的 ESS。

当监管部门选择不严格监管策略的净收益 R_3-C_2 大于严格监管的净收益 R_2-C_1 与社会舆论曝光而导致上级部门问责的损失之和时,监管部门会选择不严格监管策略。药品生产企业只要选择不合规生产的超额收益 ΔR 大于社会舆论造成的期望惩罚 αP,就会选择不合规生产。随着政府问责机制的不断完善,监管部门被上级部门惩罚 L_2 通常会远远大于不严格监管净收益 R_3-C_2。因此均衡点(0,0)对应的均衡策略{不合规生产, 不严格监管}出现的可能性越来越小,如表 5 所示。当 $\alpha P<\Delta R<P$ 时,均衡点(0,1)是不稳定点;当 $\Delta R>P$ 时,均衡点(1,1)是不稳定点。

情形 4 如果 $\Delta R>P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$,(0,1)为 ESS。

当药品生产企业选择不合规生产的超额收益 ΔR 大于监管部门的惩罚力度 P 时,药品生产企业在缴纳监管部门的惩罚之后,仍然有利润存在,药品生产企业为了获得更多的利益,必然选择不合规生产策略。如果不严格监管的净收益小于严格监管的净收益($R_3-C_2-R_2+C_1<0$),或者不严格监管的净收益小于严格监管的收益与舆论造成的上级问责期望损失之和,监管部门都会选择严格监管。这种情况的出现,是由于监管立法不合理,对药品生产企业的违法行为处罚力度不足。为了避免这种情况的出现,监管部门需要获取药品生产企业的违法收益情况,推动政府立法,提高惩罚力度 P。均衡点稳定性如表 6 所示,均衡点(0,1)是 ESS,对应的演化博弈策略为{不合规生产, 严格监管}。当 $0<R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$ 时,(1,0)是不稳定点;当 $R_3-C_2-R_2+C_1<0$时,(1,1)是不稳定点。

表 5　均衡点局部稳定性(情形 3)

均衡点	$\alpha P<\Delta R<P$			$\Delta R>P$		
	det J	tr J	稳定性	det J	tr J	稳定性
(0,0)	+	−	ESS	+	−	ESS
(0,1)	+	+	不稳定点	−	±	鞍点
(1,0)	−	±	鞍点	−	±	鞍点
(1,1)	−	±	鞍点	+	+	不稳定点

表 6　均衡点局部稳定性(情形 4)

均衡点	$0<R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$			$R_3-C_2-R_2+C_1<0$		
	det J	tr J	稳定性	det J	tr J	稳定性
(0,0)	−	±	鞍点	−	±	鞍点
(0,1)	+	−	ESS	+	−	ESS
(1,0)	+	+	不稳定点	−	±	鞍点
(1,1)	−	±	鞍点	+	+	不稳定点

情形 5　如果 $\alpha P<\Delta R<P$ 且 $0<R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$,则$(x^*,y^*)$为演化博弈的中心点。

当药品生产企业选择不合规生产的超额收益 ΔR 大于社会舆情造成的期望惩罚 αP、小于监管部门严格监管惩罚 P,并且监管部门不严格监管净收益 R_3-C_2 大于严格监管净收益 R_2-C_1、小于严格监管净收益 R_2-C_1 与舆情曝光后受到上级问责期望损失 αL_2之和时,演化博弈存在混合策略纳什均衡(x^*,y^*)。然而,均衡点(0,0)、(0,1)、(1,0)和(1,1)都是鞍点,(x^*,y^*)不是渐进稳定点,也不是演化博弈的 ESS,如表 7 所示。在这种情形下,药品生产企业和监管机构需要根据对方的策略不断调整策略选择,行为呈现周期性的特征。

表 7　均衡点局部稳定性(情形 5)

均衡点	det J	tr J	稳定性
(0,0)	−	±	鞍点
(0,1)	−	±	鞍点
(1,0)	−	±	鞍点
(1,1)	−	±	鞍点
(x^*,y^*)	+	0	中心点

3、参数变化对博弈均衡影响分析

药品生产企业与监管机构博弈策略选择分别由药品生产企业选择不合规生产的超额收益 ΔR、监管机构选择不严格监管的超额收益 $R_3-C_2-R_2+C_1$ 决定的。根据前文的分析,ΔR 分为$(-\infty,\alpha P)$、$(\alpha P,P)$和$(P,+\infty)$三个区间,$R_3-C_2-R_2+C_1$ 分为$(-\infty,0)$、$(0,\alpha L_2)$和$(\alpha L_2,+\infty)$三个区间,演化博弈策略空间就被划分为 9 个区域,除(x^*,y^*)是中心点外,其余均为相应区域的 ESS,如图 3、图 4 和图 5 所示。

(1)事件舆情概率 α 对演化博弈均衡影响

在药品生产企业与监管机构的演化博弈中,事件舆情产生概率 α 对药品生产企业和监管机构的博弈行为均有影响。药品生产企业复制动态方程 $F(x,y)$对 α 求一阶偏导数可得:

$$\frac{\partial F(x,y)}{\partial \alpha}=x(1-x)(1-y)P \tag{13}$$

监管机构复制动态方程 $S(x,y)$对 α 求一阶偏导数可得:

$$\frac{\partial S(x,y)}{\partial \alpha}=y(1-y)(1-x)L_2 \tag{14}$$

根据研究假设 $0\leqslant x\leqslant 1$ 和 $0\leqslant y\leqslant 1$,式(13)、(14)非负。因此,随着 α 值的增大药品生产企业和监管机构选择合规生产和严格监管的比例不会下降,最终演化的结果与博弈的初始状态有关,如图 3 所示。当 α 值逐渐增大时,演化博弈的 ESS 不断逼近均衡点(1,1),但是 $\alpha P\leqslant P$ 和 $\alpha L_2\geqslant 0$ 恒成立,最终的演化博弈 ESS 有四种可能:如果 $\Delta R>P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1<\alpha L_2$,演化博弈的 ESS (0,1)不受 α 值变化的影响;如果 $\Delta R>P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1>0$,演化博弈的 ESS 将由(0,0)变为(0,1);如果 $\Delta R<P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1<0$,演化博弈的 ESS 保持

(1,1)不变;如果 $\Delta R<P$ 且 $R_3-C_2-R_2+C_1>0$,演化博弈的 ESS 将由(0,0)变为(1,0),中间状态(x^*,y^*)不是演化博弈的稳定策略,系统将处于周期性震荡状态。

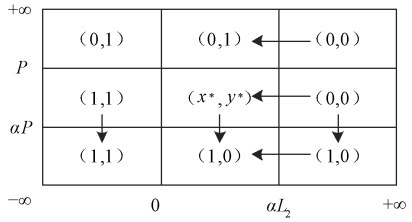

图 3 舆情出现概率 α 变动对演化博弈均衡影响

(2)监管机构对药品生产企业惩罚力度 P 对演化博弈均衡影响

在药品生产企业与监管机构的演化博弈中,监管机构对药品生产企业的惩罚力度 P 仅对药品生产企业的行为产生影响。药品生产企业复制动态方程 $F(x,y)$ 对 P 求一阶偏导数可得:

$$\frac{\partial F(x,y)}{\partial P}=x(1-x)[\alpha+(1-\alpha)y] \tag{15}$$

根据研究假设,式(15)恒为非负,随着 P 值的增加,药品生产企业选择严格生产的概率逐渐增加。最终演化博弈的 ESS 是(1,1)或者(1,0),取决于监管机构选择不严格监管的超额收益,如图 4 所示。监管机构严格的惩罚措施对药品生产企业有直接的影响,当惩罚力度足够大时,药品生产企业必然选择严格生产的策略。

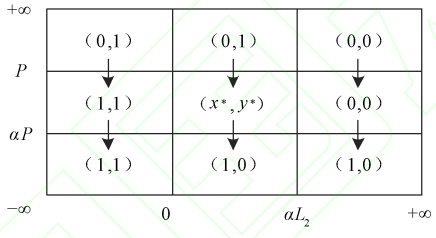

图 4 监管机构对药品生产企业惩罚 P 变动对演化博弈均衡影响

(3)上级部门对监管机构问责的力度 L_2 对演化博弈均衡影响

在药品生产企业与监管机构的演化博弈中,监管机构不严格监管受到的惩罚 L_2 仅对监管机构的行为产生影响。监管机构复制动态方程 $S(x,y)$ 对 L_2 求一阶偏导数可得:

$$\frac{\partial S(x,y)}{\partial L_2}=\alpha y(1-x)(1-y) \tag{16}$$

根据研究假设,式(16)恒为非负,随着 L_2 值的增加,监管机构选择严格监管的概率逐渐增加。最终演化博弈的 ESS 是(0,1)或者(1,0),取决于药品生产企业选择不合规生产的超额收益,如图 5 所示。然而问责力度 L_2 的大小无法保证监管机构一定选择严格监管策略,即使上级部门的问责力度非常大,只要药品生产企业选择合规生产,监管机构就会选择不严格监督策略。

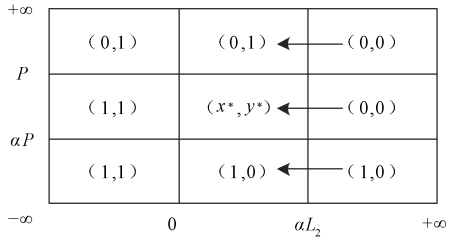

图 5 上级部门对监管机构问责力度 L_2 对演化博弈均衡影响

通过以上分析,事件舆情概率 α、监管机构对药品生产企业惩罚力度 P、上级部门对监管机构问责的力度 L_2 都可以促使药品生产企业选择合规生产、监管机构选择严格监管。然而,每种参数对演化博弈均衡的影响作用都有限,在进行药品质量安全监管机制设计时,需要综合考虑各参数的影响,避免药品生产企业和监管机构选择混合策略(x^*,y^*),导致医药监管的混乱,产生不良的社会影响。

实证分析

长生生物是国内主要的疫苗生产企业,业务包括人用疫苗产品的研发、生产和销售。在 2018 年 7 月,公司狂犬病疫苗造假被内部员工曝光,经过网络媒体的传播和人民日报等主流媒体报道,引发全社会的强烈关注。问题疫苗的流向、危害,以及补救措施,都成为社会公众关注的焦点[30]。国家药监局和吉林省药监局迅速介入疫苗造假事件的调查,发现长生生物在冻干人用狂犬病疫苗生产中存在记录造假行为,严重违反 GMP。长生生物在 2014 年、2017 年均有部分批次疫苗不合格,吉林省药监局、吉林省地方政府的地方保护主义思想,新闻媒体和社会公众获取信息有限,没有将其曝光形成舆情事件,长生生物的不法行为持续至 2018 年。2018 年 7 月长生生物冻干人用狂犬病疫苗不合格被曝光,引发全社会的关注,国务院、国家药监局、吉林省药监局等介入调查。最后,长生生物召回疫苗产品,对患者进行赔付,企业负责人受到刑事处罚,吉林省药监局、地方政府相关责任人也受到处罚③。长生生物疫苗造假事件参与主体行为和结果如表 8 所示。

表 8　长生生物疫苗造假事件参与者行为

事件主体	利益诉求	行为时间	主体策略选择	事件结果
长生生物	最大化企业利润	2014 年至 2018 年	在 2014 年、2017 年多批次疫苗不合格;违反 GMP 进行狂犬病疫苗生产	召回产品;停止生产,股票退市,被罚款 91 亿元,企业负责人追究刑事责任
吉林省药监局	在地方经济发展和药品质量安全监管之间保持平衡	2018 年 7 月	对长生生物进行行政处罚,收回《药品 GMP 证书》	吉林省药监局相关人员受到处罚
国家药监局	保障药品质量,防止药品质量安全事件	2018 年 7 月	成立转型督察组,督办处置工作;对长生生物进行飞行检查	责令长生生物停止疫苗生产,收回《药品 GMP 证书》;国家药监局局长辞职
地方政府	保障地方经济增长,防止药品质量安全事件	2014 年至 2018 年	对长生生物违法消极处理,影响监管机构的严格监管	吉林省副省长、吉林省政协副主席、长春市市长等受到处罚
国务院	维持社会稳定,保障国民身心健康	2018 年 7 月	成立工作组,调查长生生物违法违规生产狂犬病疫苗案件	颁布《疫苗管理法》,建立质量安全追溯体系,要明确监管事权
媒体	作为政府的发声机构,传播政府的应对措施	2018 年 7 月	人民日报、检查日报、中国证券报、澎湃新闻等报道疫苗造假事件	扩大事件传播范围,提高舆情热度
社会公众	维护身心健康权益	2018 年 7 月	通过社交媒体、网络平台等途径传播	形成社会舆情,使长生生物、吉林省药监局、地方政府等得到处罚;疫苗受害者得到赔偿

结合前文的分析可知,长生疫苗造假事件的“人理”问题主要是现有药品质量监督管理机制不健全,地方保护主义、药品生产企业与监管机构的合谋等现象大量存在,社会舆情的存在打破原有的监管博弈均衡,使得药品质量安全监管出现“违规、曝光、监管、再违规”的震荡状态。在长生生物疫苗造假事件中,长生生物公司、吉林省药监局、社会公众、国务院等都是事件的主要参与者。“人理”层面的因素相互作用,促使事件发生主要体现在:

(1)监管惩罚制度不到位,降低了药品生产企业的违法成本。地方政府为了税收和就业,对长生生物的违法行为惩罚力度不足,通常仅采取没收不合格批次药品收入。长生生物利用制度上的漏洞,长期生产劣质药品,获取巨额利润。

(2)政府机构缺乏常态问责机制。从 2014 年以来长生生物出现多批次疫苗不合格,但是没有对相应的监管机构、GMP 抽检机构的责任人进行追究,导致药品质量安全监管流于形式。

(3)监管机构对社会舆情认识不足,缺乏对社会舆情的疏导。社会舆情作为第三方监管的一部分,已经成为监管机构政策制定和执行必须考虑的要素,成为约束监管机构和医药生产企业的重要力量。

③http://www.csrc.gov.cn/pub/zjhpublic/G00306212/201812/t20181211_347986.htm。

结论与政策建议

本文运用 WSR 系统方法论,分别从物理、事理和人理三个角度对药品质量安全监管进行分析。药品质量安全监管过程复杂,参与者众多,对人理要素重视不足导致药品质量安全舆情事件反复发生。以往的 WSR 系统方法论使用描述性分析对人理要素中利益关系协调分析不足,本研究使用演化博弈方法对药品质量安全监管中的人理要素进行分析,分析了在社会舆情影响下药品质量安全监管中药品生产企业和监管机构行为的动态演化及策略均衡,研究结果表明:社会舆情产生概率、监管机构的惩罚力度、上级部门的问责力度都可以引起药品生产企业与监管机构博弈均衡的改变,都是 WSR 方法论中人理需要考虑的要素;社交媒体的广泛使用,关系公民身心健康的药品质量安全事件越来越容易引发全国范围内的舆情,药品生产企业选择不合规生产、监管机构选择不严格监管的可能性越来越低,减少地方保护主义现象的出现;医药安全事件会导致监管机构受到上级部门的问责,选择严格监管是监管机构的理性选择,但是如果监管机构没有激励机制,就会选择不严格监管,具有一定的机会主义倾向;监管部门加大惩罚力度会引导药品生产企业选择合规生产策略。本文研究的结论对药品质量安全监管可以提出以下建议:

(1)药品质量安全监管需要重视人理的影响。监管机构、药品生产企业、地方政府等都是药品质量监管的利益相关方,他们之间的利益协调影响着监管措施的落地和实施效果。使用演化博弈方法对利益主体的利益和策略选择进行建模,为 WSR 系统方法论进行人理要素分析提供了新的思路。

(2)社会公众通过制造社会舆情表达利益诉求,有可能会使药品生产企业和监管机构的博弈行为陷入震荡状态,对药品质量监管产生负面影响。

(3)基于 WSR 的药品质量安全监管方案需要综合考虑社会舆情、监管力度和问责力度。医药质量安全监管需要综合考虑药品生产企业的利益和监管机构的利益,对社会舆情进行合理的评估,对监管力度和问责力度等进行合理的设计,否则,就可能使药品生产企业和监管机构的博弈陷入震荡状态,医药监管失败,造成不良的社会影响。

(4)完善现有监管机构管理方式,规避监管机构的机会主义。在对药品质量安全监管的“人理”分析中,社会舆情、监管力度和问责制度的设计无法消除监管机构的机会主义倾向,政府部门需要对现有的监管机构政绩考核体系进行改革,增大社会稳定、政府声誉的比重,增加对监管机构的奖励等,规避监管机构在监管中存在的机会主义。

本文通过使用 WSR 方法论对药品质量安全监管中的物理、事理和人理进行分析,重点使用演化博弈对药品质量安全监管中参与主体的利益关系和行动策略进行剖析,为今后复杂问题解决中的人理分析提供借鉴。

参考文献:

[1] 胡颖廉. 监管和市场:我国药品安全的现状、挑战及对策[J]. 中国卫生政策研究, 2013,6(7):38-44

[2] 刘鹏. 政企事利益共同体:中国药品安全管理体制变迁的历史逻辑[J]. 武汉大学学报(哲学社会科学版), 2011,64(2):70-79

[3] 王海涛,吴彬,倪健. 我国药品质量监督抽验情况分析及建议[J]. 中国药事, 2017,31(10):1107-1112

[4] 董作军,钟元华,沈黎新,等. 我国药品 GMP 监管体系存在问题的研究及思考[J]. 中国现代应用药学, 2017,34(7):1049-1052

[5] 李翠敏. 公共安全危机事件网络舆情的协同疏解研究——以“长生疫苗事件”为例[J]. 情报杂志, 2018,37(11):110-115

[6] 朱嘉亮,杨霞,李哲媛,等. 我国药品评价抽验工作的研究和展望[J]. 中国新药杂志, 2015,24(16):1810-1815

[7] 顾基发,唐锡晋,朱正祥. 物理-事理-人理系统方法论综述[J]. 交通运输系统工程与信息, 2007,(6):51-60

[8] 顾基发,唐锡晋. 物理-事理-人理系统方法论[M]. 上海: 上海科教出版社, 2006

[9] 柳长森,郭建华,金浩,等. 基于 WSR 方法论的企业安全风险管控模式研究——“11·22”中石化管道泄漏爆炸事故案例分析[J]. 管理评论, 2017,29(1):265-272

[10] 刘家国,孔玉丹,周欢,等. 供应链风险管理的物理-事理-人理方法研究[J]. 系统工程学报, 2018,33(3):298-307

[11] 张强,薛惠锋. 基于 WSR 方法论的环境安全分析模型[J]. 中国软科学, 2010,(1):165-174

[12] 杜晓梅,罗昭源,张银平. 基于 WSR 的海外油气田开发项目的风险管理研究[J]. 西南石油大学学报(社会科学版), 2012,14(6):1-5

[13] 苟娟琼,李佳遥,穆文歆,等. 基于 WSR 方法论的道路交叉口行为情境建模[J]. 北京交通大学学报(社会科学版), 2018,

17(2):89-99

[14] Smith J. M. The Theory of Games and the Evolution of Animal Conflicts[J]. Journal of Theoretical Biology, 1974,47(1):209-221

[15] Taylor P. D., Jonker L. B. Evolutionary Stable Strategies and Game Dynamics[J]. Mathematical Biosciences, 1978,40(1-2):145-156

[16] 刘德海,赵宁,邹华伟. 环境污染群体性事件政府应急策略的多周期声誉效应模型[J]. 管理评论, 2018,30(9):239-245

[17] 高宏玉. 基于前景理论的水污染事件防治行为演化博弈[J]. 中国管理科学, 2015,23(S1):853-859

[18] 王循庆,孙晓羽. 基于公众参与行为的化工企业监管治理演化博弈分析[J]. 中国安全生产科学技术, 2018,14(3):180-186

[19] Friedman D. On Economic Applications of Evolutionary Game Theory[J]. Journal of Evolutionary Economics, 1998,8(1):15-43

[20] 许民利,王俏. 食品供应链中质量投入的演化博弈分析[J]. 中国管理科学, 2012,20(5):131-141

[21] 浦徐进,吴亚,路璐,等. 企业生产行为和官员监管行为的演化博弈模型及仿真分析[J]. 中国管理科学, 2013,21(S1):390-396

[22] 牛亮云,吴林海. 政府与食品生产企业的合谋监管博弈[J]. 华南农业大学学报(社会科学版), 2018,17(2):107-117

[23] 张曼,喻志军,郑风田. 媒体偏见还是媒体监管? ——中国现行体制下媒体对食品安全监管作用机制分析[J]. 经济与管理研究, 2015,36(11):106-114

[24] 谢康,刘意,赵信. 媒体参与食品安全社会共治的条件与策略[J]. 管理评论, 2017,29(5):192-204

[25] 谢康,刘意. 中国药品安全社会共治的制度分析与安排[J]. 产业经济评论, 2017,(3):5-14

[26] 李彪. 网络事件传播阶段及阈值研究——以 2010 年 34 个热点网络舆情事件为例[J]. 国际新闻界, 2011,3(10):22-27

[27] Weibull J. W. Evolutionary Game Theory[M]. Cambridge, MA: MIT Press, 1997

[28] Friedman D. Evolutionary Games in Economics[J]. Econometrica, 1991,59(3):637-666

[29] Gintis H. Game Theory Evolving: A Problem-centered Introduction to Modeling Strategic Behavior[M]. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2000

[30] 赵欣悦,姜柏生. 长春长生疫苗事件中存在的监管问题及建议措施[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2019,19(2):106-109